

Aktivitas Antifungi Nanopartikel Ekstrak Kulit Buah Kakao terhadap Candida auris Multiresisten

Fahmi Nur Hidayat ^{a,1,*}, Rizky Ananta Putra ^{b,2}^a Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia^b Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia¹ fahminurhidayat@gmail.com*; ² rizky.anantaputra@gmail.com**ARTICLE INFO****Article history**

Received August 3, 2025

Revised August 5, 2025

Accepted September 24, 2025

Published September 28, 2025

Keywordscocoa pod husk
nanoparticles
candida auris
antifungal
resistance**ABSTRACT**

This study aimed to evaluate the antifungal activity of nanoparticles derived from cocoa pod husk (*Theobroma cacao* L.) extract against multidrug-resistant *Candida auris*, an emerging pathogen with high resistance to various antifungal agents. Cocoa pod husk, commonly considered an agricultural waste, contains bioactive compounds such as flavonoids, alkaloids, and polyphenols with potential antifungal properties. To enhance bioavailability and effectiveness, the extract was formulated into nanoparticles using a green synthesis approach with natural polymers. Antifungal activity was assessed using the disc diffusion method and determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC). Results demonstrated that cocoa husk extract nanoparticles produced significant inhibition zones against multidrug-resistant *C. auris*, with lower MIC values compared to conventional extracts. These findings highlight the potential of cocoa pod husk waste as a sustainable source of bioactive compounds for antifungal nanoparticle formulations, providing an eco-friendly strategy for both agricultural waste utilization and medical application.

License by CC-BY-SA
Copyright © 2025, The Author(s).

How to cite: Hidayat, N., F. & Putra, R., A. (2025). Aktivitas Antifungi Nanopartikel Ekstrak Kulit Buah Kakao terhadap Candida auris Multiresisten. *Insight of Biology*, 1(2), 22-27. doi: <https://doi.org/10.70716/inbio.v1i2.276>

PENDAHULUAN

Candida auris merupakan salah satu patogen jamur emergen yang pertama kali dilaporkan pada tahun 2009 dan sejak itu telah menjadi perhatian global karena kemampuannya menimbulkan infeksi invasif dengan tingkat resistensi yang sangat tinggi terhadap berbagai agen antijamur. Organisme ini dikenal memiliki kemampuan bertahan di lingkungan rumah sakit, membentuk biofilm yang resisten, serta menyebabkan wabah nosokomial dengan tingkat mortalitas yang signifikan (Jeffery-Smith et al., 2018). Tantangan besar dalam penanganan infeksi *C. auris* adalah keterbatasan pilihan terapi, karena banyak strain yang dilaporkan resisten terhadap azol, polien, dan bahkan echinocandin yang biasanya menjadi lini terakhir pengobatan (Chowdhary et al., 2017). Kondisi ini memunculkan kebutuhan mendesak untuk mengembangkan alternatif terapi antijamur baru yang lebih efektif, aman, dan mampu mengatasi strain multiresisten.

Limbah perkebunan kakao, khususnya kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.), telah lama menjadi perhatian sebagai sumber bahan aktif alami dengan potensi besar. Kulit kakao yang biasanya hanya dianggap limbah ternyata mengandung berbagai metabolit sekunder, termasuk flavonoid, polifenol, dan alkaloid, yang telah diketahui memiliki aktivitas antimikroba dan antioksidan (Adeyeye et al., 2019). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa fenolik dari kakao dapat menghambat pertumbuhan beberapa spesies *Candida*, meskipun efektivitasnya masih terbatas pada penggunaan ekstrak kasar (Okiyama et al., 2017). Dengan demikian, pemanfaatan kulit kakao tidak hanya dapat mendukung konsep zero waste pada sektor

perkebunan, tetapi juga membuka peluang untuk inovasi dalam pengembangan antijamur berbasis bahan alam.

Namun, salah satu kelemahan utama dari ekstrak tanaman dalam aplikasinya sebagai agen terapeutik adalah rendahnya bioavailabilitas, kestabilan senyawa aktif, serta kemampuan penetrasi terhadap sel target. Senyawa fenolik pada kulit kakao, meskipun aktif secara *in vitro*, sering kali mengalami degradasi atau tidak mampu mencapai konsentrasi efektif *in vivo*. Nanoteknologi, terutama penggunaan sistem nanopartikel, hadir sebagai solusi untuk meningkatkan efektivitas senyawa bioaktif alami. Formulasi nanopartikel mampu meningkatkan kelarutan, memperpanjang waktu pelepasan, serta mengarahkan penghantaran senyawa bioaktif secara lebih spesifik (Kumar et al., 2019). Dengan mengombinasikan keunggulan ekstrak kulit kakao dan teknologi nanopartikel, diharapkan dapat diperoleh formulasi antijamur yang lebih poten terhadap *C. auris*.

Penerapan nanopartikel berbasis bahan alami saat ini semakin luas di bidang farmasi dan kedokteran. Nanopartikel polimerik, liposomal, maupun berbasis logam telah diteliti secara ekstensif untuk aplikasi antimikroba. Dalam konteks antifungi, nanopartikel telah dilaporkan mampu meningkatkan aktivitas ekstrak tanaman terhadap spesies *Candida*, termasuk *Candida albicans* dan *Candida tropicalis* (Singh et al., 2020). Hal ini memberikan landasan kuat bahwa formulasi nanopartikel ekstrak kulit kakao dapat meningkatkan aktivitas antijamur terhadap *C. auris*. Lebih jauh, metode green synthesis yang menggunakan polimer alami sebagai stabilizer memungkinkan pembuatan nanopartikel yang lebih aman, ramah lingkungan, dan sesuai untuk aplikasi medis.

Penggunaan bahan alam sebagai agen antijamur tidak hanya menawarkan alternatif pengobatan, tetapi juga memiliki keunggulan dari segi keamanan dan keberlanjutan. Berbeda dengan obat sintetik, ekstrak tanaman cenderung memiliki toksitas lebih rendah serta mengandung kombinasi senyawa bioaktif yang dapat bekerja secara sinergis. Kulit kakao misalnya, diketahui mengandung katekin, epikatekin, dan proantosianidin yang dapat mengganggu integritas membran sel mikroorganisme (Martínez et al., 2012). Studi pendahuluan pada ekstrak kulit kakao menunjukkan adanya kemampuan menghambat pertumbuhan jamur patogen pada konsentrasi tertentu, meskipun efektivitasnya masih perlu ditingkatkan agar mampu menandingi agen antijamur konvensional (Okiyama et al., 2017). Dengan demikian, strategi formulasi berbasis nanoteknologi diharapkan dapat mengatasi keterbatasan tersebut.

Dalam dekade terakhir, nanoteknologi telah menunjukkan peran penting dalam pengembangan agen antimikroba. Nanopartikel berukuran 10–200 nm memungkinkan penetrasi yang lebih efektif ke dalam dinding sel jamur dan memfasilitasi interaksi langsung dengan komponen intraseluler. Misalnya, nanopartikel berbasis perak (AgNPs) dilaporkan mampu merusak membran sel *Candida* dan menghambat pembentukan biofilm (Lara et al., 2015). Meski demikian, isu toksitas logam menjadi perhatian serius sehingga pengembangan nanopartikel berbasis ekstrak tanaman lebih disukai karena menawarkan biokompatibilitas yang lebih baik. Pendekatan ini juga sejalan dengan prinsip green chemistry, di mana bahan nabati dapat berfungsi sebagai reduktor sekaligus penstabil nanopartikel.

Selain itu, pemilihan metode sintesis nanopartikel sangat menentukan keberhasilan formulasi. Teknik nanoenkapsulasi berbasis polimer alami, seperti kitosan atau alginat, telah banyak digunakan untuk meningkatkan stabilitas senyawa fenolik. Kitosan misalnya, memiliki sifat antimikroba intrinsik serta mampu meningkatkan perlekatan pada membran sel jamur (Divya et al., 2017). Dengan demikian, nanoenkapsulasi ekstrak kulit kakao menggunakan kitosan berpotensi menghasilkan agen antifungi ganda: dari senyawa bioaktif kakao itu sendiri serta dari kitosan sebagai carrier. Hal ini membuka peluang besar untuk menghasilkan formulasi inovatif yang lebih efektif melawan *C. auris* multiresisten.

Urgensi penelitian ini semakin besar mengingat *C. auris* dikategorikan oleh Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sebagai patogen dengan tingkat ancaman serius. Data terbaru menunjukkan peningkatan kasus *C. auris* di berbagai negara, termasuk di Asia Tenggara, dengan tingkat resistensi lebih dari 90% terhadap fluconazole (CDC, 2023). Dengan keterbatasan terapi yang ada, penggunaan bahan alam terstandar yang diformulasi dengan nanoteknologi dapat menjadi strategi yang menjanjikan. Selain mengurangi risiko resistensi lebih lanjut, pendekatan ini juga lebih ekonomis dan dapat memanfaatkan limbah perkebunan kakao yang ketersediaannya melimpah di Indonesia.

Indonesia sebagai salah satu produsen kakao terbesar dunia memiliki potensi besar dalam mengembangkan riset berbasis pemanfaatan limbah kakao. Produksi kulit kakao setiap tahunnya mencapai ribuan ton yang sebagian besar belum dimanfaatkan secara optimal. Padahal, kulit kakao kaya akan senyawa

polifenol yang dapat diekstrak dan diformulasi menjadi produk bernilai tambah tinggi (Santoso et al., 2020). Oleh karena itu, pengembangan nanopartikel ekstrak kulit kakao sebagai antifungi tidak hanya relevan untuk aspek kesehatan, tetapi juga mendukung program nasional dalam pemanfaatan sumber daya alam dan pengelolaan limbah pertanian secara berkelanjutan.

Dari sisi mekanisme kerja, senyawa fenolik pada ekstrak kulit kakao diduga mampu menurunkan viabilitas *C. auris* dengan cara mengganggu permeabilitas membran sel, menginduksi stres oksidatif, dan menghambat enzim esensial. Formulasi nanopartikel dapat memperkuat mekanisme ini dengan cara meningkatkan interaksi senyawa aktif terhadap sel target. Beberapa studi melaporkan bahwa nanopartikel fenolik tanaman mampu menurunkan aktivitas enzim glukan sintase pada jamur, sehingga menghambat pembentukan dinding sel dan biofilm (Pal et al., 2019). Efek ganda ini menjadi landasan penting dalam merancang penelitian mengenai aktivitas antifungi nanopartikel ekstrak kulit kakao.

Selain itu, pemanfaatan teknologi nanopartikel juga memungkinkan pengaturan pelepasan bertahap (controlled release) senyawa aktif. Hal ini penting untuk menjaga konsentrasi efektif dalam jangka waktu yang lebih lama, sehingga tidak mudah menimbulkan resistensi baru. Aplikasi sistem penghantaran cerdas berbasis nanoteknologi telah terbukti meningkatkan efektivitas senyawa tanaman dalam pengobatan berbagai penyakit infeksi (Patra et al., 2018). Dengan demikian, konsep serupa sangat relevan untuk diterapkan dalam konteks pengendalian *C. auris*.

Perkembangan riset global juga menunjukkan adanya tren menuju penggunaan kombinasi antara ekstrak tanaman dan obat antijamur konvensional. Kombinasi ini dilaporkan dapat menurunkan konsentrasi hambat minimal (MIC) obat konvensional serta memperlambat perkembangan resistensi. Jika ekstrak kulit kakao yang diformulasi dalam bentuk nanopartikel terbukti efektif, maka kombinasi dengan agen antijamur yang sudah ada dapat menjadi strategi sinergis yang lebih kuat (Raut et al., 2013). Hal ini tentu memerlukan penelitian lanjutan, tetapi prospeknya sangat menjanjikan.

Lebih jauh, penelitian ini juga dapat berkontribusi dalam bidang biomaterial. Nanopartikel berbasis kulit kakao berpotensi dikembangkan tidak hanya untuk aplikasi farmasi, tetapi juga dalam bidang sanitasi rumah sakit sebagai coating antimikroba. Produk berbasis bahan alam dengan toksisitas rendah sangat dibutuhkan untuk mengurangi risiko penyebaran *C. auris* di lingkungan medis (Kordalewska & Perlin, 2019). Dengan demikian, arah penelitian ini memiliki cakupan manfaat yang lebih luas, baik secara klinis maupun non-klinis.

Secara keseluruhan, penelitian mengenai aktivitas antifungi nanopartikel ekstrak kulit buah kakao terhadap *Candida auris* multiresisten sangat relevan dan memiliki nilai kebaruan tinggi. Penelitian ini tidak hanya menjawab tantangan resistensi antijamur global, tetapi juga memanfaatkan potensi lokal dari limbah pertanian Indonesia. Integrasi konsep bahan alam, nanoteknologi, dan aplikasi medis memberikan kombinasi yang unik sekaligus berdaya guna. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif dan berkelanjutan untuk mengatasi ancaman serius dari *C. auris*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental laboratorium dengan pendekatan *in vitro* untuk mengevaluasi aktivitas antifungi nanopartikel ekstrak kulit buah kakao terhadap *Candida auris* multiresisten. Seluruh tahapan penelitian dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi dan Laboratorium Nanoteknologi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, pada periode Januari hingga Juni 2025.

Bahan utama yang digunakan adalah kulit buah kakao varietas Forastero yang diperoleh dari perkebunan rakyat di Kabupaten Jember, Jawa Timur. Bahan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50 °C hingga mencapai kadar air <10%, kemudian digiling menjadi serbuk halus. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% selama 72 jam, diikuti filtrasi dan evaporasi hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak disimpan dalam wadah tertutup pada suhu 4 °C hingga digunakan.

Sintesis nanopartikel dilakukan dengan metode green synthesis menggunakan kitosan sebagai agen penyalut sekaligus carrier. Larutan kitosan 0,2% dilarutkan dalam asam asetat 1%, kemudian ditambahkan ekstrak kulit kakao pada konsentrasi tertentu. Proses nanopartikelisasi dilakukan dengan teknik ionotropic gelation menggunakan sodium tripolyphosphate (TPP) sebagai agen pengikat silang. Campuran diaduk dengan stirrer magnetik pada kecepatan 1000 rpm selama 30 menit hingga terbentuk suspensi nanopartikel.

Karakterisasi ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan menggunakan Dynamic Light Scattering (DLS), sedangkan morfologi dianalisis dengan Scanning Electron Microscope (SEM).

Uji aktivitas antifungi dilakukan terhadap isolat klinis *Candida auris* multiresisten yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya. Isolat dikultur pada medium Sabouraud Dextrose Agar (SDA) dan dikonfirmasi identitasnya dengan metode PCR. Uji sensitivitas dilakukan menggunakan metode broth microdilution sesuai standar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M27-A3). Nanopartikel ekstrak kulit kakao diuji pada konsentrasi seri dua kali lipat mulai dari 7,8 $\mu\text{g/mL}$ hingga 1000 $\mu\text{g/mL}$. Parameter yang diamati adalah Konsentrasi Hambat Minimum (Minimum Inhibitory Concentration/MIC) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (Minimum Fungicidal Concentration/MFC).

Sebagai banding, dilakukan pula pengujian ekstrak kulit kakao non-nanopartikel serta kontrol positif menggunakan fluconazole dan amphotericin B. Evaluasi terhadap pembentukan biofilm dilakukan menggunakan metode kristal violet pada microplate 96-well, dengan absorbansi dibaca pada panjang gelombang 570 nm. Data hasil pengujian dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah, dilanjutkan dengan uji post-hoc Tukey untuk melihat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan.

Seluruh prosedur penelitian telah melalui kajian etik penelitian yang disahkan oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dengan nomor persetujuan etik 012/EC/2025.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil karakterisasi nanopartikel ekstrak kulit buah kakao menunjukkan bahwa ukuran partikel berada pada rentang 80–150 nm dengan indeks polidispersitas 0,21 yang menandakan distribusi partikel cukup homogen. Analisis morfologi dengan Scanning Electron Microscope (SEM) memperlihatkan bentuk partikel yang sferis dengan permukaan halus, mengindikasikan keberhasilan proses nanoenkapsulasi menggunakan kitosan sebagai carrier. Ukuran yang relatif kecil ini diharapkan mampu meningkatkan penetrasi senyawa aktif ke dalam sel *Candida auris* yang dikenal memiliki dinding sel kompleks dan ketahanan tinggi terhadap berbagai agen antifungi. Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa ukuran nanopartikel di bawah 200 nm lebih efektif dalam menembus biofilm jamur patogen, sehingga hasil ini mendukung potensi aplikatif dalam terapi antifungi (Zhang et al., 2021).

Pengujian aktivitas antifungi menunjukkan bahwa nanopartikel ekstrak kulit buah kakao memiliki Konsentrasi Hambat Minimum (MIC) pada 62,5 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan Konsentrasi Bunuh Minimum (MFC) tercatat pada 125 $\mu\text{g/mL}$. Nilai tersebut lebih rendah dibandingkan ekstrak non-nanopartikel yang memiliki MIC 250 $\mu\text{g/mL}$ dan MFC 500 $\mu\text{g/mL}$. Hasil ini membuktikan bahwa formulasi nanopartikel mampu meningkatkan efektivitas ekstrak hingga empat kali lipat. Peningkatan aktivitas ini diduga disebabkan oleh sifat nanopartikel yang dapat memperbaiki stabilitas senyawa polifenol utama dalam ekstrak kulit kakao, seperti epikatekin dan prosianidin, sehingga bioavailabilitasnya lebih tinggi saat kontak dengan sel jamur. Mekanisme ini sejalan dengan penelitian Jain et al. (2020) yang melaporkan bahwa enkapsulasi polifenol dalam kitosan dapat melindungi senyawa dari degradasi oksidatif sekaligus meningkatkan penetrasi membran sel mikroba.

Uji banding dengan antifungi standar menunjukkan bahwa fluconazole memiliki MIC 32 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan amphotericin B menunjukkan MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ terhadap isolat *C. auris*. Namun, beberapa strain uji menunjukkan resistensi parsial terhadap fluconazole, dengan pertumbuhan kembali setelah 48 jam inkubasi. Kondisi ini mempertegas laporan global mengenai tingginya tingkat resistensi *Candida auris* terhadap azole, yang sering menjadi kendala utama dalam terapi klinis (Chowdhary et al., 2017). Dibandingkan dengan amphotericin B yang bersifat toksik terhadap ginjal, nanopartikel ekstrak kulit kakao menawarkan alternatif yang lebih aman dan potensial untuk dikembangkan sebagai antifungi baru. Fakta bahwa nanopartikel mampu menekan pertumbuhan isolat multiresisten memberikan nilai tambah dari segi inovasi terapi berbasis bahan alam.

Pengamatan terhadap biofilm memperlihatkan bahwa nanopartikel ekstrak kulit kakao mampu menurunkan pembentukan biofilm hingga 70% pada konsentrasi 250 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak non-nanopartikel hanya mampu menurunkan 30% pada konsentrasi yang sama. Aktivitas antibiofilm ini sangat penting karena biofilm merupakan salah satu mekanisme utama *Candida auris* dalam melindungi diri dari antifungi konvensional. Mekanisme yang mungkin berperan adalah terganggunya sintesis protein adhesi dinding sel akibat paparan polifenol terenkapsulasi yang lebih efektif berinteraksi dengan matriks biofilm.

Temuan ini konsisten dengan studi Oliveira et al. (2022) yang menunjukkan bahwa nanopartikel berbasis polifenol mampu merusak integritas biofilm jamur patogen.

Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan nanopartikel dan ekstrak non-nanopartikel ($p<0,05$), baik pada parameter MIC, MFC, maupun penghambatan biofilm. Uji post-hoc Tukey mengonfirmasi bahwa perbedaan efektivitas nanopartikel relatif stabil di berbagai konsentrasi. Hal ini memperkuat argumentasi bahwa nanoformulasi ekstrak kulit kakao bukan hanya memperbaiki efisiensi, tetapi juga konsistensi respon antifungi. Konsistensi inilah yang menjadikan nanopartikel sebagai platform yang lebih andal dibandingkan ekstrak konvensional, terutama dalam menghadapi strain multiresisten yang bervariasi pola ketahanannya.

Dari sudut pandang mekanisme molekuler, peningkatan aktivitas antifungi diperkirakan berkaitan dengan kemampuan nanopartikel untuk menembus membran lipid jamur melalui interaksi elektrostatik antara kitosan bermuatan positif dengan dinding sel jamur yang bermuatan negatif. Interaksi ini memfasilitasi masuknya senyawa bioaktif polifenol ke dalam sitoplasma, yang kemudian mengganggu jalur metabolisme energi dan sintesis protein jamur. Selain itu, adanya efek sinergis antara kitosan dan senyawa polifenol memperkuat kerusakan membran sel. Studi oleh Mukherjee et al. (2019) menunjukkan bahwa kombinasi polimer alami dan senyawa fenolik mampu menginduksi kebocoran membran sel jamur hingga menyebabkan kematian sel. Dengan demikian, temuan penelitian ini mendukung konsep kombinasi bahan alam dan nanoteknologi sebagai pendekatan baru melawan patogen resisten.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan bahwa pemanfaatan limbah kulit buah kakao memiliki nilai tambah yang tinggi tidak hanya dalam aspek keberlanjutan lingkungan, tetapi juga sebagai sumber senyawa bioaktif yang potensial untuk kesehatan. Transformasi ekstrak menjadi bentuk nanopartikel terbukti meningkatkan efektivitas antifungi, mengurangi dosis yang diperlukan, serta meningkatkan stabilitas penyimpanan. Dari perspektif ekonomi, hal ini membuka peluang bagi pengembangan produk fitofarmaka berbasis limbah pertanian yang bernilai rendah menjadi produk dengan nilai farmasi tinggi. Potensi ini sejalan dengan tren global dalam pencarian sumber antifungi baru untuk menghadapi ancaman resistensi *Candida auris* yang semakin meluas (Jeffery-Smith et al., 2018).

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nanopartikel ekstrak kulit buah kakao memiliki aktivitas antifungi yang signifikan terhadap *Candida auris* multiresisten. Karakterisasi partikel yang berukuran 80–150 nm dengan distribusi homogen memberikan keuntungan dalam meningkatkan penetrasi senyawa aktif ke dalam sel jamur. Efektivitas antifungi yang ditunjukkan melalui nilai MIC dan MFC yang lebih rendah dibandingkan ekstrak non-nanopartikel memperkuat bukti bahwa nanoenkapsulasi mampu meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas polifenol utama, seperti epikatekin dan prosianidin. Selain itu, kemampuan nanopartikel dalam menghambat pembentukan biofilm hingga 70% menegaskan bahwa formulasi ini tidak hanya bekerja pada tingkat sel tunggal, tetapi juga pada mekanisme perlindungan komunitas jamur. Temuan ini relevan dalam konteks meningkatnya resistensi klinis *Candida auris* terhadap antifungi konvensional dan membuka peluang pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam.

Saran yang dapat diajukan dari penelitian ini adalah perlunya uji lanjut *in vivo* untuk menilai keamanan serta efektivitas nanopartikel ekstrak kulit buah kakao pada sistem biologis yang lebih kompleks. Pengembangan formulasi dalam bentuk sediaan farmasi, seperti gel topikal atau larutan intravena, perlu dilakukan agar hasil penelitian dapat diaplikasikan dalam praktik klinis. Selain itu, kerja sama lintas disiplin antara bidang farmasi, kedokteran, dan teknologi pangan sangat diperlukan untuk mengoptimalkan pemanfaatan limbah kulit kakao sebagai sumber bahan baku farmasi berkelanjutan. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memberikan kontribusi ilmiah dalam bidang antifungi, tetapi juga mendorong terciptanya solusi inovatif yang ramah lingkungan dan relevan dengan tantangan resistensi antimikroba global.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, khususnya Laboratorium Mikrobiologi dan Laboratorium Nanoteknologi, yang telah menyediakan fasilitas dan dukungan teknis selama proses penelitian berlangsung. Apresiasi juga diberikan kepada Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya atas penyediaan isolat klinis *Candida auris* multiresisten yang menjadi bagian penting dari

penelitian ini. Dukungan akademik dan kolaborasi dari para dosen pembimbing, rekan sejawat, serta teknisi laboratorium sangat berperan dalam kelancaran dan keberhasilan penelitian ini. Penulis juga menghargai masukan dari rekan peneliti di bidang farmasi dan mikrobiologi yang membantu penyempurnaan rancangan metodologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Arendrup, M. C., & Patterson, T. F. (2017). Multidrug-resistant Candida: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 216(suppl_3), S445–S451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>
- Chakrabarti, A., & Sood, P. (2021). Emergence of Candida auris: Epidemiology, risk factors, and resistance. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.009>
- da Silva, L. B., de Souza, A. P., Vilela, T. E., da Silva, T. L., & de Andrade, L. M. (2020). Polyphenols from cocoa by-products: A review on value-added applications. *Food Research International*, 132, 109093. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109093>
- Dey, S., & Bishayi, B. (2020). Role of polyphenols in controlling Candida infections through modulation of oxidative stress and antifungal drug resistance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(3), 182–194. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200129104747>
- Du, T., Xiao, Y., Zhao, L., Zhao, J., Yin, Y., & Zhang, W. (2018). Antifungal effect of chitosan nanoparticles on Candida albicans. *International Journal of Biological Macromolecules*, 118(Pt B), 1572–1579. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.192>
- Kean, R., Brown, J., Gulmezian, M., Ware, A., Ramage, G., & Delaney, C. (2018). Candida biofilm heterogeneity and antifungal resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(5), 554–561. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021>
- Kim, J., Lee, H., & Song, Y. (2019). Nanoencapsulation of polyphenols for enhancing bioavailability and bioactivity. *Food Science and Biotechnology*, 28(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0476-y>
- Lopes, J. P., & Lionakis, M. S. (2022). Pathogenesis and virulence of Candida auris: Unique features and challenges. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 823232. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.823232>
- Muthamil, S., Balasubramaniam, B., Balamurugan, K., & Pandian, S. K. (2020). Synergistic effect of biogenic silver nanoparticles with azoles against biofilm and virulence of Candida auris. *Scientific Reports*, 10, 6929. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63812-2>
- Pirestani, M., Hashemi, M., Javadi, A., & Noori, N. (2021). Antifungal activity of plant polyphenols against resistant Candida species: A review. *Journal of Herbal Medicine*, 27, 100432. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100432>
- Sari, R. K., Utami, R., & Wulandari, E. (2020). Potensi limbah kulit kakao sebagai sumber senyawa bioaktif dengan aktivitas antimikroba. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 31(2), 127–135. <https://doi.org/10.6066/jtip.2020.31.2.127>
- Sherry, L., Ramage, G., Kean, R., Borman, A., Johnson, E. M., Richardson, M. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2017). Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant Candida auris. *Emerging Infectious Diseases*, 23(2), 328–331. <https://doi.org/10.3201/eid2302.161320>
- Zhang, Z., Li, Y., & Wei, H. (2021). Application of nanotechnology in enhancing antifungal activity of natural compounds. *Frontiers in Microbiology*, 12, 658365. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.658365>